

# **ОБ УЧАСТИИ $\alpha_1$ -АНТИТРИПСИНА КРОВИ В ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ**

**Висмонт А.Ф., Шуст О.Г.**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,*

*г. Минск, Беларусь*

Рядом исследователей установлено, что при различных лихорадочных состояниях возрастает содержание в крови ряда эндогенных ингибиторов протеиназ:  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина и др. [5,6]. Показана тесная взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови так называемых белков «острой фазы» [1,2,3], во многом синтезируемых гепатоцитами [5].

Однако исследования с целью выяснения роли ингибиторов протеиназ в механизмах развития лихорадки малочисленны и находятся в стадии накопления фактов. Данные о роли эндогенных ингибиторов протеиназ в формировании сосудистых терморегуляторных реакций на действие бактериальных эндотоксинов вообще отсутствуют.

Целью работы было выяснение значимости  $\alpha_1$ -антитрипсина крови в формировании сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии.

**Материал и методы исследования.** Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах и кроликах обоего пола. Для создания модели бактериальной эндотоксинемии использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – пирогенал («МЕДГАМАЛ» НИИЭМ РАМН), который вводили однократно крысам внутривенно в дозе 5 мкг/кг, кроликам в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг.

Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным раствора  $\text{CCl}_4$  (приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1) в дозе 5,0 мл/кг. Активность  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ), а также трипсиноподобную протеолитическую активность (ТПА) в плазме крови определяли по методу И.Ю. Корягиной и соавт. [4].

Реакцию поверхностных сосудов ушной раковины у кроликов и кожи основания хвоста у крыс, как специфическую реакцию теплоотдачи, оценивали по изменению температуры мочки уха и корня хвоста. У крыс и кроликов температуру кожи, как и ректальную (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно) измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что внутрибрюшинное введение крысам ( $n=12$ ) ЛПС приводит к медленному нарастанию температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на  $1,3^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,05$ ) и  $1,2^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,05$ ) через 120 и 180 мин. после инъекции экзопирогена и составляла  $38,9\pm 0,11^{\circ}\text{C}$  и  $38,8\pm 0,12^{\circ}\text{C}$ . Введение в кровоток ЛПС кроликам ( $n=9$ ) приводило к быстрому и значительному повышению у животных ректальной температуры.

Температура тела возрастала на  $0,6^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,05$ ),  $1,3^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,05$ ) и  $1,6^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,05$ ) через 30, 60 и 120 мин. после введения бактериального эндотоксина. Температура кожи уха у животных при этом понижалась. Так если в термонейтральных условиях ( $20-22^{\circ}\text{C}$ ) температура ушной раковины у кроликов ( $n=8$ ) составляла  $27-28^{\circ}\text{C}$ , то через 30 мин. от момента введения ЛПС отмечалась вазоконстрикция кожи уха и температура последнего понижалась более чем на  $2^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,05$ ).

Развитие эндотоксинаевой лихорадки у крыс сопровождалось повышением в плазме крови активности  $\alpha_1$ -антитрипсина, а также снижением ТПА. Внутрибрюшинное введение ЛПС ( $5,0 \text{ мкг/кг}$ ) через 120 и 180 мин. после инъекции, в условиях развивающейся лихорадки вызывало повышение в плазме крови у крыс на  $28,1\%$  ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ) и  $30,5\%$  ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ) активности  $\alpha_1$ -АТ. Активность  $\alpha_1$ -АТ в плазме крови у крыс ( $n=8$ ) в контроле составляла  $5,9\pm 0,49$  и  $2,2\pm 0,06 \text{ мкмоль/с.л.}$

Трипсиноподобная активность плазмы крови крыс в условиях эндотоксинаевой лихорадки (через 120 и 180 мин. после инъекции ЛПС) понижалась на  $24\%$  ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ) и  $35,1\%$  ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ) и составляла  $316,2\pm 35,5$  и

271,9±33,2 нМоль/с л.

Опыты показали, что введение в кровоток  $\alpha_1$ -АТ приводит к изменениям показателей теплообмена и температуры тела у крыс и кроликов. Так, внутривенное введение (в боковую вену хвоста) крысам ( $n=8$ )  $\alpha_1$ -АТ в дозе 20 и 10 мг/кг вызывало повышение ректальной температуры соответственно на 1,0°C ( $p<0,05$ ) и 0,9°C ( $p<0,05$ ), 0,6°C ( $p<0,05$ ) и 0,5°C ( $p<0,05$ ) через 60 и 120 мин. после инъекции препарата.

Длительность гипертермии составляла 3-4 часа. Внутривенное введение  $\alpha_1$ -АТ в дозе 1 и 5 мг/кг не оказывало влияния на температуру тела. Введение в кровоток  $\alpha_1$ -АТ в дозе 20 мг/кг приводило у кроликов ( $n=8$ ) к повышению температуры тела на 1,0±0,11°C ( $p<0,05$ ) через 60 мин. после инъекции. Через 120 мин. после введения в кровоток препарата она была повышена на 1,3±0,10°C ( $p<0,05$ ). Длительность гипертермии составляла 4-5 часов.

Введение в кровоток кроликам бычьего альбумина в дозе 20 мг/кг, а также таких ингибиторов протеиназ как контрикал (10 и 100 мг/кг) и гордокс (10000 ед./кг) — протсинов, обладающих и необладающих антипротеиназной активностью, влияния на температуру тела не оказывала.

В опытах на крысах установлено, что в условиях острого токсического поражения печени  $CCl_4$  угнетаются процессы теплообмена, снижается температура тела, активность  $\alpha_1$ -АТ и развивается стойкая и выраженная гипотермия. Развитие гипотермии у крыс ( $n=8$ ), через 12 и 24 часа после затравки  $CCl_4$ , сопровождалось снижением активности  $\alpha_1$ -АТ в плазме крови на 34,4% ( $p<0,05$ ) и 27,2% ( $p<0,05$ ) соответственно. Температура кожи корня хвоста чрез 12 и 24 часа после введения препарата повышалась у крыс с 20,5±0,22°C ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ) до 23,8±0,25°C ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ) и 23,0±0,28°C ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ) соответственно.

**Заклучение.** Формирование сосудистых терморегуляторных реакций при действии бактериальных эндотоксинов у крыс и кроликов зависит от активности  $\alpha_1$ -антитрипсина крови. Действие бактериального эндотоксина в организме приводит к повышению температуры тела и активности  $\alpha_1$ -антитрипсина в крови экспериментальных животных. Угнетение функциональной активности печени  $CCl_4$  сопровождается снижением активности  $\alpha_1$ -антитрипсина в плазме и

температуры тела. Введение в кровотоки  $\alpha_1$ -антитрипсина вызывает повышение температуры тела. По-видимому, повышение активности  $\alpha_1$ -антитрипсина в крови является важным фактором формирования сосудистых терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина и патогенетическим фактором эндотоксической лихорадки.

#### Литература:

1. Висмонт Ф. И. Зависимость терморегуляции от состояния детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии / В сб.: Нейрогуморальные механизмы регуляции функции в норме и патологии / Отв. ред. В. Н. Гурин. - Минск: Бизнесофсет, 2007. - С. 54-58.
2. Гурин В. Н. О значении ингибиторов протеиназ в процессах, обеспечивающих сопряжение деятельности функциональных систем организма / В. Н. Гурин, Д. Б. Сандаков, А. В. Гурин // Вестник РАМН. - 1999. - №6. - С. 25-29.
3. Гурин А. В. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе. - Мн.: УП «Технопринт», 2003. - 124с.
4. Корягина И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ,  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в гастроэнтерологической практике / И. Ю. Корягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина // Лаб. дело. - 1990. - №2. - С. 72-73.
5. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response // J. Pathol. - 1997. - Vol. 181, №3. - P. 257-266.
6. Ray B. K. Expression and structural analysis of a novel highly inducible gene encoding alpha1-antitrypsin in rabbit // B. K. Ray, X. Gao, A. Ray // J. Biol. Chem. - 1994. - Vol. 269. - P. 22080-22086.